



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104271072 B

(45)授权公告日 2019.01.04

(21)申请号 201380023508.7

约翰娜·洛贝里

(22)申请日 2013.04.29

(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任  
公司 11021

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 104271072 A

代理人 纪晓峰

(43)申请公布日 2015.01.07

(51)Int.Cl.

(30)优先权数据

A61C 8/00(2006.01)

12167724.9 2012.05.11 EP

A61L 27/30(2006.01)

61/645,746 2012.05.11 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2014.11.04

(56)对比文件

US 2001/0055622 A1,2001.12.27,

US 2001/0055622 A1,2001.12.27,

WO 2011/012213 A2,2011.02.03,

EP 1430913 A1,2004.06.23,

US 2003/0165556 A1,2003.09.04,

US 2004/0021289 A1,2004.02.05,

US 2005/0025797 A1,2005.02.03,

CN 201389090 Y,2010.01.27,

WO 2008/049242 A1,2008.05.02,

US 2006204738 A1,2006.09.14,

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/058914 2013.04.29

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2013/167417 EN 2013.11.14

(73)专利权人 登士伯IH有限公司  
地址 瑞典默恩达尔

审查员 双建丽

(72)发明人 安娜·阿维德松 英厄拉·马蒂松  
伊丽莎白·阿尔贝里

权利要求书2页 说明书12页 附图3页

(54)发明名称

具有包含纳米颗粒的表面的医疗装置

(57)摘要

医疗装置具有旨在与活组织接触的表面,其中所述表面包含纳米颗粒,所述纳米颗粒包含无毒性的过渡后金属,如镓和/或铋,所述纳米颗粒具有500nm以下的平均粒度。所述纳米颗粒可以提供抗微生物作用,并且因此可以降低感染的危险。

1. 一种旨在用于至少部分植入到活组织中的医疗装置,所述医疗装置包括具有旨在与活组织接触的抗微生物表面的不可生物吸收的基底,其中所述抗微生物表面包含含有镓和/或铋的纳米颗粒,所述纳米颗粒具有500nm以下的平均粒度,并且其中所述纳米颗粒在所述表面上形成纳米多孔层。

2. 根据权利要求1所述的医疗装置,其中所述纳米颗粒包含铋。

3. 根据权利要求1所述的医疗装置,其中所述纳米颗粒包含镓。

4. 根据权利要求3所述的医疗装置,其中所述纳米颗粒包含镓化合物。

5. 根据权利要求4所述的医疗装置,其中所述镓化合物选自由下述各项组成的组:氧化镓、氮化镓、包含镓的金属氧化物和包含镓的金属氮化物。

6. 根据权利要求2所述的医疗装置,其中所述纳米颗粒包含元素铋或铋化合物。

7. 根据权利要求6所述的医疗装置,其中所述铋化合物选自由下述各项组成的组:氧化铋、氮化铋、包含铋的金属氧化物和包含铋的金属氮化物。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的医疗装置,其中所述纳米颗粒具有100nm以下的平均粒度。

9. 根据权利要求1所述的医疗装置,其中所述表面还包含二氧化钛纳米颗粒,所述纳米颗粒具有100nm以下的平均粒度。

10. 根据权利要求1所述的医疗装置,其中所述层具有在8nm至1 $\mu$ m范围内的厚度。

11. 根据权利要求10所述的医疗装置,其中所述层是所述纳米颗粒的单层。

12. 根据权利要求1所述的医疗装置,其中所述基底包含金属或合金。

13. 根据权利要求12所述的医疗装置,其中所述基底包含钛、锆、钎、钒、铌、钽、钴或铱,或它们的合金。

14. 根据权利要求1所述的医疗装置,其中所述基底包含陶瓷材料。

15. 根据权利要求14所述的医疗装置,其中所述陶瓷材料选自氧化钛、氮化钛、氧化锆以及它们的组合。

16. 根据权利要求1所述的医疗装置,其是牙植入物。

17. 根据权利要求16所述的医疗装置,其中所述牙植入物是旨在至少部分插入到活骨组织中的牙固定装置。

18. 根据权利要求16所述的医疗装置,其中所述牙植入物是旨在与活软组织接触的牙桥基。

19. 根据权利要求1所述的医疗装置,其为整形外科植入物。

20. 根据权利要求1所述的医疗装置,其为骨锚定的听力装置。

21. 根据权利要求1所述的医疗装置,其是支架。

22. 根据权利要求1所述的医疗装置,其是分流器。

23. 一种制备根据权利要求1所述的医疗装置的方法,所述方法包括:

a) 提供具有表面的不可生物吸收的基底;

b) 提供包含镓和/或铋的纳米颗粒的分散体,所述纳米颗粒分散在溶剂中,所述纳米颗粒具有小于500nm的平均粒度;并且

c) 将所述纳米颗粒的分散体涂覆到所述基底的表面上。

24. 根据权利要求23所述的方法,其中所述纳米颗粒完全分散在所述溶剂中。

25. 根据权利要求23或24所述的方法,其中所述分散体通过旋转涂布涂覆在所述表面上。

26. 根据权利要求23所述的方法,其中所述纳米颗粒具有100nm以下的平均粒度。

27. 根据权利要求8所述的医疗装置,其中所述纳米颗粒具有50nm以下的平均粒度。

28. 根据权利要求8所述的医疗装置,其中所述纳米颗粒具有30nm以下的平均粒度。

29. 根据权利要求9所述的医疗装置,其中所述二氧化钛纳米颗粒具有50nm以下的平均粒度。

30. 根据权利要求9所述的医疗装置,其中所述二氧化钛纳米颗粒具有30nm以下的平均粒度。

31. 根据权利要求10所述的医疗装置,其中所述层具有在50nm至500nm范围内的厚度。

32. 根据权利要求10所述的医疗装置,其中所述层具有在100nm至400nm范围内的厚度。

33. 根据权利要求13所述的医疗装置,其中所述基底包含钛或钛合金。

## 具有包含纳米颗粒的表面的医疗装置

### 发明领域

[0001] 本发明涉及旨在与活细胞或组织接触的医疗装置、特别是旨在植入到活组织中的植入物的领域,并且涉及制备所述医疗装置的方法。

### [0002] 发明背景

[0003] 对于任何类型的意在用于与活组织接触的医疗装置,生物相容性是关键问题。尤其必需解决和最小化异物反应、血块形成和感染的风险以避免不良反应(局部的以及全身性的),否则所述不良反应可能损害患者的健康和/或导致装置故障。对于永久性植入物尤其是这样。

[0004] 植入物周围的组织的愈合或再生通常是至关重要的以便保证植入物及其功能性,特别是对于长期的植入物。这对于承载负荷的植入物如牙科或整形外科植入物尤其重要。

[0005] 牙植入物系统被广泛用于替换受损或缺失的天然牙齿。在此种植入物系统中,通常由钛或钛合金制成的牙夹具(螺钉)被置于患者的颞骨中以代替天然的齿根。然后将桥基结构固定至夹具以便为从骨组织中突出、通过软的齿龈组织并进入患者口中的牙修复体的部分建立核。在所述桥基上,修复体或牙冠可以最后被安装。

[0006] 对于牙科夹具,骨组织和植入物之间的强固定是必需的。对于意在用于与软组织接触的植入物,如要被部分地置于软的齿龈组织中的桥基,与软组织的相容性对于总体植入物功能性也是至关重要的。典型地,在植入牙植入物系统后,桥基部分或完全被齿龈组织包围。出于医疗和美观原因两者,理想的是,齿龈组织应当在植入物周围快速且稳固地愈合。口腔粘膜和牙植入物之间的紧密的密封充当针对口腔微生物环境的屏障并且对于植入物成功是关键。这对具有不良口腔卫生和/或不适当的骨或粘膜质量的患者尤其重要。软组织和植入物之间不良的愈合或不良的连接增加感染和植入物周炎(peri-implantitis)的风险,感染和植入物周炎可能最终导致骨再吸收和植入物失败。

[0007] 存在若干策略用于增加医疗装置成功植入的机会,例如提高新组织形成的速率和/或,在需要组织-植入物粘合的情况中,提高组织附着到植入物表面的速率,或通过降低感染的风险。增强新组织形成可以例如通过多种表面修饰和/或在表面上沉积生物活性剂实现。

[0008] 目前,与牙植入物有关的感染的风险主要通过预防性措施如保持良好的口腔卫生来解决。一旦在牙植入物的表面上形成生物膜后,难以通过施用抗菌剂将其除去。在牙植入物周围的骨或软组织中的感染(植入物周炎)的情况中,机械清除是基本要素,有时候结合抗生素、防腐剂和/或超声或激光治疗。

[0009] 因此,在本领域中对改善的治疗或预防不仅与牙植入物而且与旨在与活组织接触的任意类型的植入物或其他医疗装置相关的感染的策略存在需求。

### [0010] 发明概述

[0011] 本发明的目的是至少部分克服现有技术的问题。具体地,本发明的目的是提供降低由微生物引起的有害感染的危险的医疗装置。

[0012] 一方面,这些和其他目的由具有旨在与活组织接触的表面的医疗装置实现,其中

所述表面包含纳米颗粒,所述纳米颗粒包含无毒性的过渡后金属,如镓和/或铋,所述纳米颗粒具有500nm以下的平均粒度。无毒性的过渡后金属的存在提供抗菌特性。因此,可以降低在植入部位的感染的危险。此外,纳米颗粒涂层可以关于电化学特性和表面粗糙度提供需要的表面特征,并且由于所述纳米颗粒是小的,因此,所述纳米颗粒涂层的孔隙度是有限的,这降低微生物穿透表面的危险。另外,据信包含无毒性的过渡后金属的纳米颗粒的涂层可以进行修改,例如,关于层厚度进行修改,以提供特定的着色的外观,这对于特定的应用,如牙植入物,可能是非常合乎需要的。

[0013] 术语“过渡后金属”通常是指在周期表的13-16族和3-6周期中存在的金属元素。优选13-15族和3-6周期的过渡后金属。

[0014] 在本发明的实施方案中,所用的过渡后金属是无毒性的。用于本文时,“无毒”意指讨论的物质(例如,化合物或元素)在对细菌细胞具有致死作用的浓度下不损害哺乳动物细胞。

[0015] 此外,本发明中所用的过渡后金属典型地具有抗微生物或抗菌作用。认为具有抗微生物或抗菌作用(包括任意微动效应)的过渡后金属至少包括镓,锡,铅和铋。

[0016] 综上所述,本发明可以使用至少一种无毒性的抗微生物过渡后金属,所述过渡后金属优选地选自镓和铋。

[0017] 在本发明的实施方案中,所述纳米颗粒可以包含无毒性的过渡后金属的化合物。当用于本文时,术语“过渡后金属的化合物”是指包含至少一种过渡后金属和至少一种另外的元素的化学实体。所述化合物的非限制性实例包括包含过渡后金属的氧化物,包含过渡后金属的氮化物,至少一种过渡后金属的合金,和包含过渡后金属的盐。所述化合物可以包含两种以上的过渡后金属。术语“过渡后金属的化合物”还意指除所述一种或多种过渡后金属外还结合一种或多种其他金属、特别是生物相容性金属(如钛)的化合物。所述无毒性的过渡后金属和所述至少一种另外的元素可以通过共价键合或离子键合连接。

[0018] 在本发明的实施方案中,所述无毒性的过渡后金属选自铋和镓。因此,无毒性的过渡后金属的化合物可以选自铋化合物和镓化合物。

[0019] 在本发明的实施方案中,所述纳米颗粒可以包含镓化合物。所述镓化合物可以选自自由氧化镓、氮化镓、包含镓的金属氧化物和包含镓的氮化物组成的组。在本发明的实施方案中,所述纳米颗粒可以包含元素铋或铋化合物。特别地,所述铋化合物选自自由氧化铋、氮化铋、包含铋的金属氧化物和包含铋的金属氮化物组成的组。

[0020] 术语“镓化合物”还包括除镓外还包含一种或多种其他金属(特别是钛和/或铋)的化合物。因此,氧化镓钛、氮化镓钛等包含在定义“镓化合物”中。“包含镓的金属氧化物”意指任选地包含除镓和氧外的一种或多种另外的元素,例如,诸如钛的金属的氧化物。“包含镓的氧化物”的实例包括氧化镓、氧化镓钛、氧化镓铋等。

[0021] 类似地,术语“铋化合物”是指包含铋和至少一种另外的元素的化学实体。铋化合物的非限制性的实例包括氧化铋、氮化铋、包含铋的金属氧化物和包含铋的金属氮化物。术语“铋化合物”还包括除铋外结合其他金属(特别是钛和/或镓)的化合物。因此,氧化铋钛、氮化铋钛等包含在定义“铋化合物”之中。此外,“包含铋的金属氧化物”意指任选地包含除铋和氧外的一种或多种另外的元素,例如,诸如钛或镓的金属的氧化物。“包含铋的氧化物”的实例因此包括氧化铋以及氧化铋钛、氧化镓铋等。

[0022] 在本发明的实施方案中,所述纳米颗粒具有300nm以下、250nm以下、200nm以下的平均粒度,例如,100nm以下,诸如50nm以下、30nm以下或25nm以下的平均粒度。

[0023] 在本发明的实施方案中,所述表面还可以包含平均粒度为100nm以下(例如,50nm以下,如30nm以下)的二氧化钛的纳米颗粒。二氧化钛是惰性、生物相容的材料,并且包含二氧化钛的表面层可以提供关于电化学特性和表面粗糙度的合乎需要的表面特征。

[0024] 在本发明的实施方案中,所述纳米颗粒可以形成层。所述层可以具有在8nm至约1 $\mu$ m范围内的厚度,典型地在50nm-500nm范围内,例如,100nm-400nm范围内。所述层可以是所述纳米颗粒的单层。此外,所述层可以是所述纳米颗粒的连续的层。典型地,所述层可以完全覆盖下面的基底的表面。所述纳米颗粒可以均匀地散布在所述层上。

[0025] 典型地,所述医疗装置包括具有在其上涂覆有纳米颗粒的表面的基底。在本发明的实施方案中,所述基底可以包括金属或合金,例如,钛、锆、钽、钒、铌、钽、钴或铱,或它们的合金,特别是钛或钛合金。在本发明的实施方案中,所述基底可以包括陶瓷材料,其可以选自氧化钛、氮化钛、氧化锆以及它们的组合。

[0026] 在本发明的实施方案中,与所述纳米颗粒接触的基底的一部分可以包括氧化钛,特别是天然的氧化钛。

[0027] 在本发明的实施方案中,所述基底可以是不可生物吸收的。

[0028] 典型地,所述医疗装置旨在用于至少部分植入到活组织内。例如,所述医疗装置可以是牙植入物,如旨在至少部分插入到活骨组织中的牙固定装置,或旨在与活软组织接触的牙桥基。备选地,所述医疗装置可以是整形外科植入物。在其他实施方案中,所述医疗装置可以是骨锚定的听力装置或其部件。

[0029] 在本发明的实施方案中,所述医疗装置可以是支架。在其他实施方案中,所述医疗装置可以是分流器(shunt)。

[0030] 在另一方面,本发明提供制备医疗装置的方法,所述方法包括下述步骤:

[0031] a) 提供具有表面的基底;

[0032] b) 提供包含无毒性的过渡后金属(如镓和/或铋)的纳米颗粒的分散体,将所述纳米颗粒分散在溶剂中,所述纳米颗粒具有小于500nm、例如小于100nm或小于50nm的平均粒度;并且

[0033] c) 将所述纳米颗粒分散体涂覆到所述基底的表面上。

[0034] 所述纳米颗粒可以完全分散在溶剂中。这样的单分散性提供对涂布步骤的改进的控制,并且允许在表面上涂覆纳米颗粒的连续、均相的层,甚至是单层。

[0035] 例如,所述分散体可以通过旋转涂布涂覆到表面上

[0036] 在本发明的实施方案中,在步骤c)之前基底主体的表面可以已经接受粗糙化表面处理,如喷砂和/或化学蚀刻。

[0037] 在本发明的实施方案中,所述方法可以进一步包括允许溶剂蒸发、和/或烧结所述纳米颗粒的一个或多个步骤。所述纳米颗粒的层的烧结可以提高所述纳米颗粒与所述基底的连接。所述纳米颗粒的烧结可以形成陶瓷或陶瓷样的层。

[0038] 在另一方面,本发明提供将医疗装置植入到人或动物的活体内的方法,所述方法包括:

[0039] a) 提供上文所述的医疗装置;和

[0040] b) 将所述医疗装置植入到人或动物的活体内,其中放置所述医疗装置以使至少部分包含含有无毒性的过渡后金属的纳米颗粒的表面与活组织接触。

[0041] 将本发明的医疗装置植入到活组织中,使其包含纳米抗体的表面接触所述组织,可以降低组织的微生物、特别是细菌感染的危险。避免感染将增加成功植入的机会,特别用于延长的或长期的植入期。

[0042] 需注意本发明涉及权利要求书中引用的特征的所有可能的组合。

[0043] 附图简述

[0044] 图1a-b是显示不具有纳米颗粒的基底表面的不同放大倍数的扫描电子显微镜(SEM)照片。

[0045] 图2a-b是显示按照本发明的实施方案所述涂覆有氧化铋纳米颗粒的基底表面的不同放大倍数的扫描电子显微镜(SEM)照片。

[0046] 图3是显示用于本发明的实施方案的氧化铋纳米颗粒的粒度分布的图表。

[0047] 发明详述

[0048] 按照本发明,包含无毒性的过渡后金属(如镓和/或铋,例如,以氧化物或氮化物的形式)的纳米颗粒可以涂覆在医疗装置的表面上,以产生具有抗微生物特性的表面。医疗装置的带有所述纳米颗粒的所述表面典型地是旨在与活组织接触的表面。

[0049] 术语“过渡后金属”通常是指在周期表的13-16族和3-6周期中发现的金属元素。通常,铝、镓、铟、铊、锡、铅、铋和钋被认为是过渡后金属。相对比地,过渡金属由3-12族元素组成。锆和铪不被认为是过渡后金属,而被认为是类金属元素。

[0050] 周期表的16族仅含有一种过渡后金属:钋,其是有毒的。因此,在本发明中,13-15族和3-6周期的过渡后金属是优选的。

[0051] 在本发明的实施方案中,使用的过渡后金属是无毒性的。

[0052] 当在本文中使用时,“无毒性的”是指讨论的所述物质(例如化合物或元素)在对细菌细胞具有致死效果的浓度下不破坏哺乳动物细胞。

[0053] 有毒性的过渡后金属的实例包括铊(Tl),铅(Pb)和钋(Po)。其他过渡后金属(例如铟(In)和锡(Sn))以纯的金属形式可以被认为是无毒性的,但是以其他形式或当其与其他元素形成化合物时可能是有毒的。

[0054] 用于本发明中的无毒性的过渡后金属当以元素形式存在、和/或作为金属离子和/或作为本文给出的示例化合物中的一种时典型地是无毒性的。

[0055] 此外,用于本发明的过渡后金属典型地具有抗微生物或抗菌作用。已知与抗微生物特性相关的元素包括,例如,Ga,Bi,Ag,Zn,Au,Pt,Pd,Ir,Cu,Sn和Sb。认为具有某种抗微生物或抗菌作用(包括任意微动效应)的过渡后金属至少包括镓(Ga),锡(Sn),铅(Pb)和铋(Bi)。

[0056] 综上所述,根据本发明实施方案的医疗装置可以使用至少一种无毒性的、抗微生物过渡后金属,所述过渡后金属可以选自镓和铋。

[0057] 镓至少自20世纪40年代就已经用于医药,主要作为放射活性剂用于医学成像。镓的抗菌特性已经在多个研究中进行了研究。镓通过破坏铁代谢起作用。可以假定镓还针对其他微生物,例如,真菌,如酵母或霉菌有效。

[0058] 已知铋具有抗菌活性。铋化合物以前用于治疗梅毒(syphilis),并且碱式水杨酸

铋和碱式柠檬酸铋(bismuth subcitrate)目前用于治疗由幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)引起的消化性溃疡(peptic ulcer)。这种物质的作用机制尚未被充分了解。铋溴酚是一种用于治疗眼部感染的含有铋的有机化合物,碱式水杨酸铋和碱式碳酸铋用作止泻药的成分。

[0059] Directive 2007/47/ec将医疗装置定义为:“任何仪器、装置、器具、软件、材料或其他物品,其被单独使用或组合使用,包括软件,所述软件被其制造者预期特定地用于诊断和/或治疗目的并且所述软件对于医疗装置的合适施用是必要的,所述医疗装置被制造者预期用于人类”。在本发明的语境中,仅考虑意在用于与活组织接触的医疗装置,即,具有意在施用、插入、植入于身体、身体部分或器官或否则与身体、身体部分或器官接触的物理特性的任何仪器、装置、器具、材料或其他物品。此外,在本发明的背景下,身体、身体部分或器官可以是人或动物(典型地是哺乳动物)受试者的。然而,典型地,所述医疗装置意在用于人受试者。包含在以上定义中的医疗装置是例如植入物、导管、分流器、管子、支架、子宫内装置和假体。

[0060] 特别地,所述医疗装置可以是意在用于植入活组织中或插入受试者的身体或身体部分中(包括插入体腔中)的医疗装置。

[0061] 本发明的医疗装置可以意在用于与活组织短期接触、延长时间的接触或长期接触。根据在用于医疗装置的生物学评估的ISO 10993-1中发现的定义,“短期”是指小于24小时的持续时间。此外,根据相同的标准,“延长时间的”是指24小时至30天的持续时间。因此,根据相同的标准,“长期”是指超过30天的持续时间。在本发明的一些实施方案中,本发明的医疗装置可以是永久性植入物,其意在在受试者的身体中保持数月、数年或甚至终生。

[0062] 当在本文中使用时,术语“植入物”在其范围内包括任何这样的装置,所述装置的至少部分意在植入到脊椎动物(尤其是哺乳动物,如人)的身体中。植入物可以被用于代替解剖结构和/或恢复身体的任何功能。通常,植入物由一种或若干种植入物部件组成。例如,牙植入物通常包括牙夹具,所述牙夹具连接到二级植入物部件,如桥基和/或修复牙(restoration tooth)。然而,意在用于植入的任何装置(如牙夹具)可以单独地被称为植入物,即使其他部件与其相连。

[0063] “生物相容的”意指当与活组织接触时本身不引起所述组织的不良的生物学反应(例如,炎症或其他免疫学反应)的材料或物体。

[0064] “不可生物吸收的”意指在插入到活体中后,甚至在多至数年的期间内,不完全化学和/或生物学降解的材料或物体。不可生物吸收的医疗装置可以包含在植入后要释放到患者体内的物质,但是在所述情形中,医疗装置的整体结构保持完好。例如,包含金属或陶瓷基底的任意医疗装置是不可生物吸收的。

[0065] “软组织”是指不属于骨或软骨的任何组织类型,尤其是哺乳动物组织类型。本发明的医疗装置适用的软组织的实例包括,但不限于,结缔组织,纤维组织,上皮组织,血管组织,肌肉组织,粘膜,齿龈,和皮肤。

[0066] “纳米颗粒”在此处意指平均粒度为500nm以下的颗粒,所述平均粒度典型地用透射电子显微镜检查(TEM)或动态光散射(DLS)测量。

[0067] 本发明所述的医疗装置典型地包括具有旨在与活组织接触的表面的基底,并且所述表面的至少部分包含本文所述的纳米颗粒。

[0068] 在本发明的实施方案中,基底可以包括金属材料。典型地,基底包括至少部分由金属材料形成的主体。所述金属材料可以选自钛、锆、钪、钒、铌、钽、钴和铱,以及它们的合金。例如,基底与纳米颗粒接触的表面可以包含氧化钛,特别是在基底包含钛或由钛形成的实施方案中。在所述实施方案中,氧化钛可以是与氧气(例如,空气中的氧气)接触时在钛表面自然且立即形成的天然氧化钛。在基底包含或由上文提及的另一种金属材料形成的实施方案中,其与纳米颗粒接触的表面典型地包含上文提及的每种金属的天然氧化物。

[0069] 在其他实施方案中,所述基底可以包含非金属材料,如生物相容性陶瓷材料,例如,氧化锆,或生物相容性聚合材料。合适的材料对于本领域技术人员是已知的。在所述实施方案中,所述基底可以由陶瓷体形成或由聚合材料体形成。在聚合材料的情形中,其典型地,但不必是不能生物可降解的。

[0070] 所述纳米颗粒可以包含元素或化合物形式的铋,或镓化合物。典型地,所述纳米颗粒包含氧化镓、氮化镓、氧化铋、氮化铋、元素铋以及这些物质与其他元素(典型地是金属)的组合中的至少一种。

[0071] 例如,所述纳米颗粒可以是金属纳米颗粒,例如,铋纳米颗粒,或与一种或多种其他金属混合的镓和/或铋。备选地,所述纳米颗粒可以是金属氧化物纳米颗粒,例如,氧化镓纳米颗粒或氧化铋纳米颗粒,或混合的金属氧化物纳米颗粒(掺加铋和镓中的至少一种),例如,掺杂铋或镓的氧化钛纳米颗粒。备选地,所述纳米颗粒可以是金属氮化物纳米颗粒,例如,氮化镓纳米颗粒。

[0072] 单一纳米颗粒可以基本上由元素过渡后金属,具体由元素铋组成,或基本上由无毒性的过渡后金属的化合物,如镓或铋化合物,例如,氧化镓、氮化镓、氧化铋或氮化铋组成。“基本上由……组成”此处意指纳米颗粒由元素或化合物组成,但是允许少量的杂质,例如,铜、硅等,基于所述纳米颗粒的化学组成,其可能以多至例如10at%、如多至5at%、或多至2at%且典型地少于1at%的总含量存在。因此,在纳米颗粒基本上由无毒性的过渡后金属或无毒性的过渡后金属的化合物(如铋或铋化合物或镓化合物)组成的实施方案中,无毒性的过渡后金属或无毒性的过渡后金属的化合物的含量为至少90at%(在化合物的情形中,包括除所述无毒性的过渡后金属之外的元素),典型地至少95at%,并且更优选至少98at%或甚至99at%。“杂质”此处是指在所述纳米颗粒中包含的不需要的元素和化合物。所述杂质不可以通过简单的清洁去除。与此相反,表面污染,例如,由碳引起的表面污染,其可以通过清洁所述纳米颗粒并且使其保存在受控的气氛中(例如,在水中)而被去除,不认为是在上文定义内的杂质。纳米颗粒表面的碳污染可以产生高原子浓度的碳(例如,多至30at%);然而,纳米颗粒可以仍然基本上由所述无毒性的过渡后金属或无毒性的过渡后金属的化合物组成。

[0073] 在一些实施方案中,单一纳米颗粒可以包含多于一种无毒性的过渡后金属,例如,包含铋和镓二者,和/或以氮化物以及氧化物的形式存在。在其他实施方案中,基本上由氧化镓、氮化镓、元素铋、氧化铋或氮化铋任一种组成的纳米颗粒可以与至少一种其他类型的由氧化镓、氮化镓、元素铋、氧化铋或氮化铋中的另一种组成的纳米颗粒组合使用。基本上由铋或镓化合物中的一种组成的纳米颗粒还可以与在单一纳米颗粒中包含铋和镓二者的纳米颗粒混合。

[0074] 通常,所述至少一种无毒性的过渡后金属,特别是镓和/或铋,可以典型地以在

5at%至50at%范围内的含量,例如,在10at%至50at%或10at%至40%或15at%至40at%范围内的含量存在于纳米颗粒中。在使用元素铋的情形中,纳米颗粒的铋含量可以在5at%至100at%的范围内。

[0075] 在本发明的其他实施方案中,除了镓和/或铋之外,单一纳米颗粒还可以包含钛或钛化合物(例如,氧化物或氮化物)。在所述实施方案中,纳米颗粒的镓或铋含量可以是低的,例如,5至15at%。

[0076] 还考虑一种或多种另外类型的纳米颗粒可以与一种或多种类型的含有镓或含有铋的纳米颗粒组合使用;在一个实施方案中,可以使用包含或基本上由例如金属或金属化合物组成的另外的纳米颗粒。优选的实例包括钛化合物,如氧化钛和氮化钛。

[0077] 涂覆的纳米颗粒的表面层可以具有如上文关于所述纳米颗粒本身所示的相同范围内的铋和/或镓的原子含量。因此,医疗装置可以包括具有镓和/或铋含量在5at%至50at%范围内(在由元素铋组成的纳米颗粒的情形中,多至100%)、例如,10at%至50at%或10at%至40%或15at%至40at%范围内的表面层的基底。

[0078] 本发明的实施方案所述的纳米颗粒典型地具有500nm以下的平均粒度。在本发明的实施方案中,所述纳米颗粒可以具有300nm以下、200nm以下、100nm以下、50nm以下、如30nm以下的平均粒度。例如,平均粒度可以在10至500nm范围内,如在20至300nm,50至250nm或50至200nm范围内。

[0079] 在本发明的实施方案中,所述纳米颗粒可以具有这样的尺寸分布,以使至少50%的颗粒具有在50nm至250nm范围内的平均粒度。

[0080] 在本发明所述的一个实施方案中,所述医疗装置是旨在至少部分插入到齿龈组织中的牙桥基。所述桥基包括具有外表面的基底体。至少部分外表面意欲与齿龈组织接触(软组织接触表面),并且包含本文所述的纳米颗粒。在表面上存在的纳米颗粒可以为所述表面提供着色的外观,这对于牙科应用是特别合乎需要的。纳米颗粒沉积层的颜色可以取决于层的厚度。

[0081] 与当涂覆非特定的层或相同化学组成的涂层并且对于其的结晶性基体材料特性占更主要的地位相比,通过在医疗装置的表面上涂覆薄的、相对均匀的纳米颗粒层,可以获得不同的表面特性。例如,已经表明,与较大的类似物相比,小的纳米颗粒具有更高的表面电荷(Zareen Abbas, Christophe Labbez, Sture Nordholm, 和 Elisabet Ahlberg., J. Phys. Chem. C 2008, 112, 5715-5723)。据信这可能影响磷灰石形成以及蛋白和细胞吸附到涂有所述纳米颗粒的表面。

[0082] 典型地,尽管稍微不规则的形态是可能的,所述纳米颗粒具有基本上球形的形状。

[0083] 在本发明的镓和/或铋作为氧化物存在的实施方案中,所述氧化物可以是至少部分结晶的。

[0084] 所述纳米颗粒可以在医疗装置的表面上提供纳米多孔层。所述纳米颗粒可以在表面上密堆积在一起,形成具有固有孔隙度的层,分别地,对于单层,固有孔隙度为 $0.225 \cdot R$ ,或对于多层,固有孔隙度为 $0.732 \cdot R$ , $R$ 为所述纳米颗粒的半径。多层,即,在垂直于所述纳米颗粒所存在的表面的方向上包含多于一个纳米颗粒的层,由于纳米颗粒堆积过程中的错配,可能具有更高的孔隙度。与不具有纳米颗粒的表面相比,层的多孔性质导致更大的展开界面面积。此外,由于电解质能够穿透多孔结构,所以所述纳米颗粒还提供更大的电化学生活

性表面积。因此,与不具有纳米颗粒的表面相比,或与具有比本发明所用的纳米颗粒更大的尺寸的颗粒涂层的表面相比,形成医疗装置的外表面的所述纳米颗粒结构可以更具有反应性和可以具有不同的电子特性。

[0085] 此外,还已经发现,与表面形貌 (topography) 的小变化相比,覆盖骨植入物表面的氧化物膜的电子特性对细胞附着和磷灰石成核具有更大的影响,并且较少绝缘性的氧化物膜可能是优选的,例如,用于钛牙植入物。此外,如用在本发明的实施方案中的纳米颗粒的层可以具有这样小的孔隙度,以使其不允许细菌穿透到层中和/或在层内积聚。

[0086] 如上文所提及,在一些实施方案中,除了含有镓和/或铋的纳米颗粒之外,所述表面还可以包含含有另一种金属或金属化合物的纳米颗粒。所述另一种金属或金属化合物可以是二氧化钛。氧化钛可以主要由锐钛矿(至少50%锐钛矿)组成。然而,还可以使用其他金属氧化物,任选地与二氧化钛组合使用。在本发明的实施方案中,另外的纳米颗粒可以包括:i)基本上由二氧化钛组成的纳米颗粒,并且任选地还包括:ii)基本上由锆、钪、钒、铌、钽和铪中的一种或多种的氧化物组成的纳米颗粒,锆和/或铪的氧化物是特别有利的。将钛纳米颗粒与上述氧化物中的一种或多种的纳米颗粒混合,可以获得所产生的层的多种特性,例如,关于颜色、强度和/或电子特性。例如,与二氧化钛纳米颗粒组合,氧化铪的纳米颗粒可以用于增强层的电子特性。氧化钛纳米颗粒的制备及其表征和沉积记述在2011年5月11日提交的未公布的欧洲专利申请No.11165686.4中,该专利申请通过引用结合于此。

[0087] 在本发明的实施方案中,所述纳米颗粒在医疗装置的至少部分表面上形成层。因此,由于医疗装置的表面旨在用于与活组织接触,所以所述纳米颗粒旨在与活组织接触,特别是与骨或软组织接触。

[0088] 在本发明的实施方案中,由所述纳米颗粒形成的层可以具有在8nm至约1 $\mu$ m范围内的厚度,典型地在50nm至500nm的范围内,例如在100nm至400nm的范围内。由于对基底表面的更好的附着,薄的层是有利的。此外,在烧结的纳米颗粒层(参见下文)的情形中,与较厚的层相比,所述薄的层可以具有更高的强度。所述层可以是纳米颗粒单层。因此,层厚度的下限与所述纳米颗粒的尺寸大致相同。薄的纳米颗粒层将在亚微米水平上降低表面粗糙度,同时在较大的尺度上(喷砂水平上(blasting level))保留表面粗糙度。这样的表面形貌关于骨植入物的长期骨整合可以是有益的。

[0089] 在本发明的实施方案中,纳米颗粒的层可以具有在5nm至150nm范围内、例如5至50nm范围内的平均表面高度(S<sub>a</sub>)。

[0090] 所述层可以是纳米颗粒的连续的层,所述层可以覆盖至少部分表面。“连续的层”意指形成单一区域的连贯的层。与连续的层相反,不连续的层将由多个分离的层区域形成。在本发明的实施方案中,所述纳米颗粒可以形成完全覆盖医疗装置表面的层。

[0091] 在本发明的实施方案中,所述纳米颗粒在整个层上均匀分布。

[0092] 在本发明的实施方案中,所述纳米颗粒可以被烧结。仔细烧结纳米颗粒层可以提高所述纳米颗粒与所述基底的附着。烧结所述纳米颗粒可以产生陶瓷或陶瓷样的层。然而,所述纳米颗粒也可以是不烧结的。

[0093] 包含铋和/或镓的纳米颗粒可以通过已知的方法制备。单分散的铋纳米颗粒的制备记述在Yu等,J Am Chem Soc(美国化学学会杂志)(2001)123:9198-9199中。氧化镓纳米颗粒的制备记述在Krajczyk等,J Microscopy(显微镜检杂志)(2006)223:231-233中,并且

单分散的氧化铋纳米颗粒的制备记述在Li等, Mater Chem Phys (材料化学物理) (2006) 99: 174-180中。掺杂铋的氧化钛纳米颗粒的制备记述在Lv等, J Hazardous Mater (危险材料杂志) (2009) 161: 396-40中。氮化镓纳米颗粒的制备记述在Nyk等, Mater Sci Semicon Proces (2005) 8: 511-514中。用在上述参考文献中的镓和/或铋前体包括Ga<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Bi (NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, BiCl<sub>3</sub>和Bi-[N(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>3</sub>。

[0094] 根据本发明的实施方案的医疗装置可以通过下述步骤获得:

[0095] a) 提供具有表面的生物相容的基底;

[0096] b) 提供包含无毒性的过渡后金属的纳米颗粒的分散体, 所述纳米颗粒具有小于500nm的平均粒度, 所述纳米颗粒分散在溶剂中; 并且

[0097] c) 将所述纳米颗粒分散体涂覆到所述基底的表面上。

[0098] 具体地, 所述纳米颗粒可以包含上述无毒性的过渡后金属的化合物, 特别是无毒性的过渡后金属的氧化物或氮化物, 如上文所述的镓和/或铋的氧化物或氮化物。

[0099] 典型地, 所述纳米颗粒具有100nm以下的平均粒度, 例如, 50nm以下或30nm以下。

[0100] 在步骤b) 提供的分散体中, 所述纳米颗粒可以是完全分散的, 也称为“单分散”或“单分散的”。在所述实施方案中, 在步骤c) 中, 在分散体中存在的每个纳米颗粒将单个地涂覆在所述表面上。然而, 一旦涂覆在基底表面上, 所述纳米颗粒就紧密堆积在一起形成紧密堆积的结构。

[0101] 所述溶剂可以是水性溶剂, 例如, 去离子水。

[0102] 在本发明的实施方案中, 金属氧化物纳米颗粒的分散体可以通过下述步骤制备:

[0103] b-i) 进行镓和/或铋前体的控制性水解, 以获得胶体分散体; 并且

[0104] b-ii) 进行所述胶体分散体的透析。

[0105] 步骤b-i) 典型地通过将所述前体缓慢地 (例如, 逐滴) 加入到去离子水中进行。所述前体的水解可以利用按照已知的化学原理调整的工艺参数 (例如, 温度, 浓度, pH, 时间) 进行, 以获得需要的结果。

[0106] 所述分散体可以通过任意适当的方法涂覆在基底上, 所述适当的方法包括旋转涂布、喷雾涂布、浸渍、浸没、固体-凝胶涂布 (sol-gel coating)、电泳沉积等。

[0107] 在本发明的实施方案中, 所述方法还包括在涂覆所述分散体后允许溶剂蒸发。

[0108] 任选地, 所述方法还可以包括烧结所述纳米颗粒的步骤。在本发明的实施方案中, 还可以使用两步程序, 其中涂覆并烧结第一层纳米颗粒, 接着涂覆本文所述的金属氧化物的其他纳米颗粒, 所述其他纳米颗粒不被烧结。因此, 可以获得烧结的和未烧结的两种纳米颗粒的益处。

[0109] 在本发明的实施方案中, 在步骤c) 之前, 基底的表面可以接受粗糙化表面处理。粗糙化处理的实例包括喷砂和化学蚀刻。备选地, 所述基底可以翻转, 或接受非粗糙化处理, 如抛光。

## 实施例

[0110] 实施例1. 制备

[0111] 制备商业纯 (cp) 钛 (4级) 的硬币, 并且在用氧化铋 (Bi<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) 的纳米颗粒旋转涂布之前进行清洁。将铋纳米颗粒 (产品名BI-0X-03-NP.200N, American Elements, USA) 分散在

pH5.0的乙酸盐缓冲液中。将清洁的硬币安装在可旋转的电极上。增加电极旋转的速度,并且将所述硬币浸没在含有氧化铋纳米颗粒的乙酸盐缓冲液中5秒。旋转速度降为0rpm,并且将所述硬币浸没在具有去离子水的烧杯中5秒,以去除表面上残留的未结合的铋纳米颗粒。将所述硬币干燥,然后包装在塑料容器中,并且用电子束辐照灭菌。

[0112] 实施例2. 表面表征

[0113] 对于所有表面表征实验,使用商业纯(cp)钛试样和旋转涂布有如实施例1所述制备的铋纳米颗粒的试样。

[0114] 2a) 表面形态和表面化学

[0115] 使用环境扫描电子显微镜(XL30ESEM, Philips, 荷兰)/能量色散质谱(Genesis System, EDAX Inc., USA)对于表面形态和表面化学分别以30kV和10kV的加速电压进行表面形态和表面化学分析。

[0116] 图1a和1b分别显示在100×(图1a)和500×(图1b)放大倍数下未涂布的试样。可以看到切削轨迹,但是没有颗粒。与此相反,图2a和b显示在相同放大倍数下的涂布的试样。在图2a-b中可以看出,涂布的试样部分而不是完全被分散的纳米颗粒覆盖。

[0117] 测量在试样表面上存在的 $\text{Bi}_2\text{O}_3$ 颗粒的直径,结果总结在表1中。图3中还显示了粒度分布。由于所用的技术的分辨率有限,难以或不可能检测和测量小于115nm的纳米颗粒。因此,尽管在本实施例中测量的最小的纳米颗粒尺寸是115nm,但是不能排除存在更小的纳米颗粒。

[0118] 表2.  $\text{Bi}_2\text{O}_3$ 纳米颗粒的粒度,使用SEM测量(n=30)

[0119]

Bi <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 纳米颗粒的直径 (nm)			
平均值	标准差	最小值	最大值
208	63	115	330

[0120] 分析在 $\text{Bi}_2\text{O}_3$ 旋转涂布的试样上的铋(Bi)的浓度为多至5.1原子%(at%)。分析在铋纳米颗粒中的Bi浓度为多至43.9at%(见表2)。其他检测到的元素为钛(Ti)和氧(O)。使用这种技术的分析深度估计为约1 $\mu\text{m}$ ,即,比所述纳米颗粒层的厚度更深。

[0121] 表2. 使用EDS分别对未涂布的和旋转涂布的试样进行的表面化学分析。数字为平均值(n=9),括号内为标准差。

[0122]

元素	试样表面类型		
	Ti (未涂布的) * (at%)	旋转涂布的铋纳米颗粒(at%)	
		分析面积约为 15×10 μm	在放大纳米颗粒 时的分析
Bi	-	2,0 (1,6)	30,8
Ti	100 (0, 0)	98,3 (1,1)	24,3**
O	-	-	44,9

[0123] \*当使用EDS分析时,仪器提示10.6at%N和89.4at%Ti,原因在于关于Ti La(电子壳层)和N Ka(电子壳层)的激发能非常接近,分别为0.45keV和0.38keV,但是未涂布的钛试样不是由氮组成。

[0124] \*\*使用这种技术的分析深度估计约为1μm,即,比所述铋纳米颗粒的直径更深;因此,也检测到试样体(基底)的Ti。

[0125] 实施例3. 抗微生物作用

[0126] a) 使用薄膜接触法抑制细菌生长

[0127] 记述在M. Yasuyuki, K. Kunihiro, S. Kurissery, N. Kanavillil, Y. Sato, Y. Kikuchi. Biofouling 26 (2010) 851-858中的薄膜接触法用来评估抗微生物作用。制备铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*) (PA01)的划线平板,并且将1个菌落接种在培养管中的5ml胰蛋白酶大豆肉汤(tryptic soy broth(TSB))中,并在摇动条件下生长18小时。在分光光度计中在OD 600nm测量细胞密度,并且使用细胞计数池进行计数。使用无菌TSB将细胞培养物调节至 $1-5 \times 10^6$ 细胞/ml。无菌制备商业纯(cp)钛硬币(直径为6.25mm)和根据上面实施例1的旋转涂布有Bi<sub>2</sub>O<sub>3</sub>纳米颗粒的cp钛硬币的试样,并且各自放置在12孔板的每个孔中。将薄的透明薄膜打孔,并使用70%乙醇和UV辐照在每个侧面上灭菌。对每份试样应用15μl在TSB中的细菌滴液。将每份试样一个薄的塑料薄膜放置在所述试样上的细菌上,以使细菌溶液均匀地铺展在试样表面上,确保良好的接触。在35±2℃温育24小时后,通过将表面上的1ml PBS吸取到每份试样单独的2ml eppendorf管中,无菌去除并洗涤每个试样的薄膜。将试样转移到洗涤所述薄膜时所用的相同的eppendorf管中。首先,通过吸取与之前洗涤薄膜所用完全相同的PBS洗涤每个试样表面。接着,将试样超声处理1分钟,并且在与之前洗涤薄膜所用的同一个管中剧烈涡旋1分钟。进行连续稀释和平板计数。将平板温育24小时,计数并记录菌落数目。与未涂布的钛相比,Bi<sub>2</sub>O<sub>3</sub>旋转涂布的钛硬币表现出针对PA01的微弱的抗菌作用,见表3。

[0128] 表3. 抗菌活性计数计算为测试试样针对铜绿假单胞菌(*P. aeruginosa*) (PA01)温育24小时后减少的百分数。

[0129]

测试试样	PA01的减少(%)
未涂布的钛	2%

Bi <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 旋转涂布的钛	19%
---------------------------------------	-----

[0130] 本领域技术人员认识到本发明决不限于上述优选实施方案。与此相反,在后附的权利要求书的范围内,多种改进和变化是可能的。

[0131] 另外,在实施要求保护的发明时,根据对附图、公开内容和后附权利要求书的学习,技术人员能够理解并实施所公开的实施方案的变化形式。在权利要求书中,词语“包括”不排除其他要素或步骤,并且不定冠词“一个(‘a’或‘an’)”不排除复数。在相互不同的从属权利要求中引用某些措施的唯一的事实不表示这些措施的组合不能用于获益。

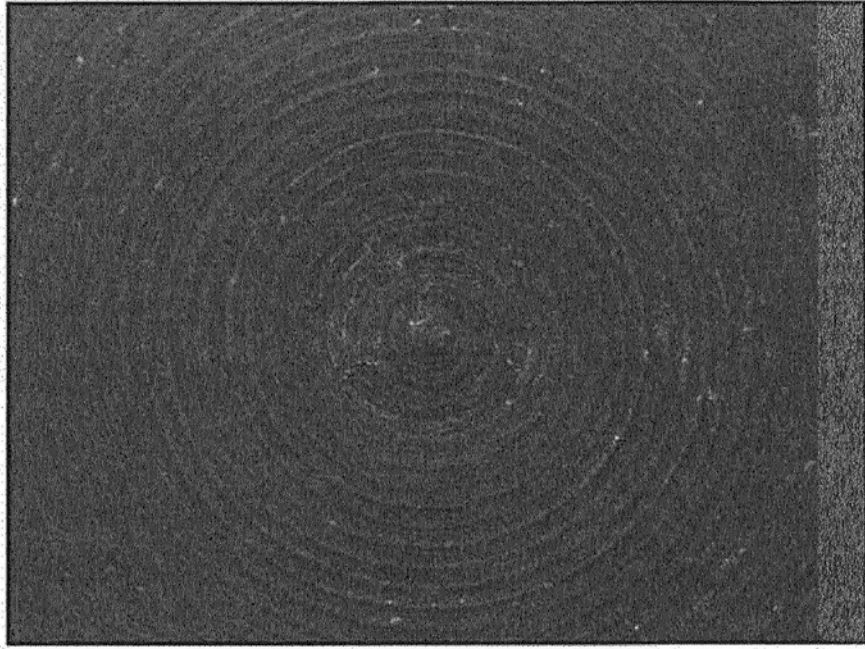


图1a

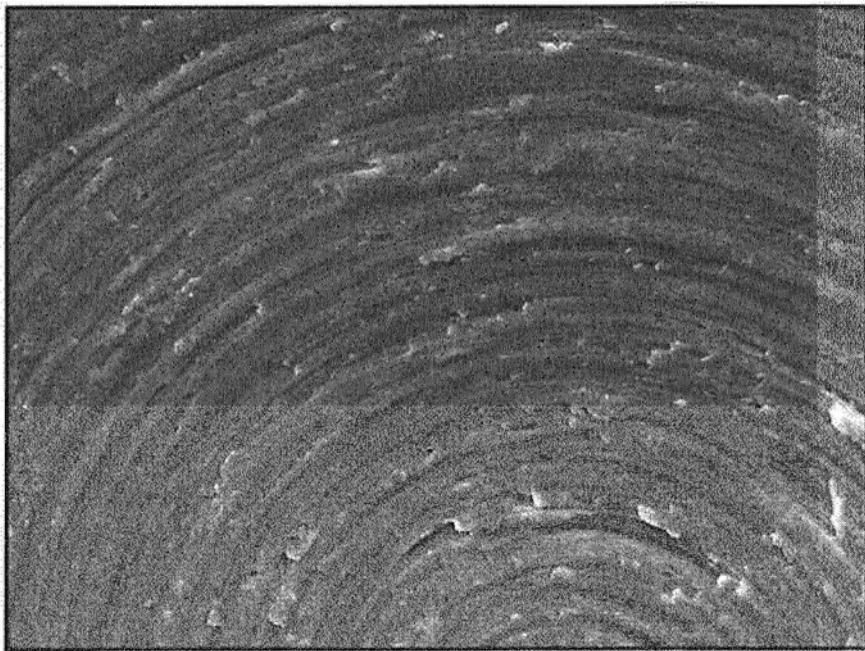


图1b

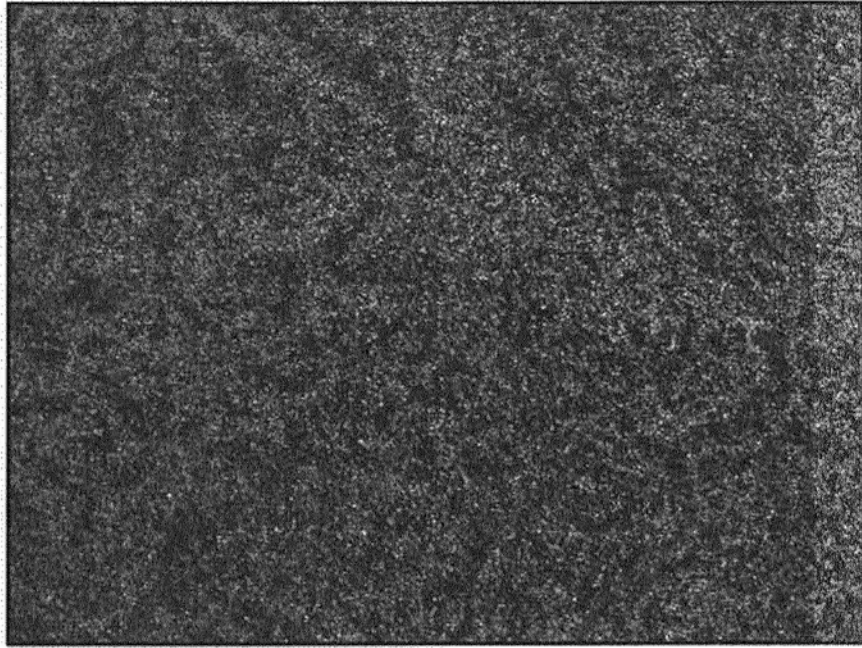


图2a

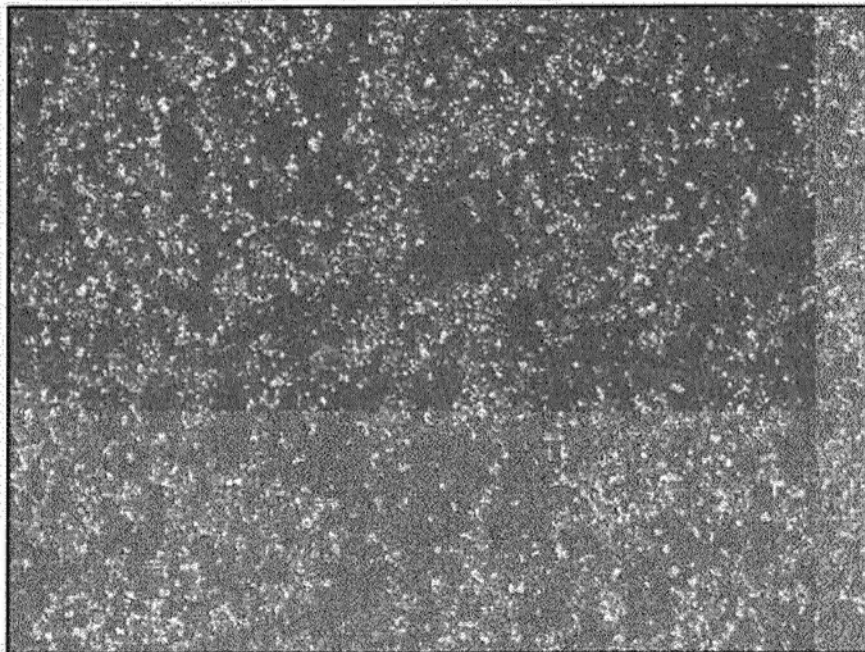


图2b

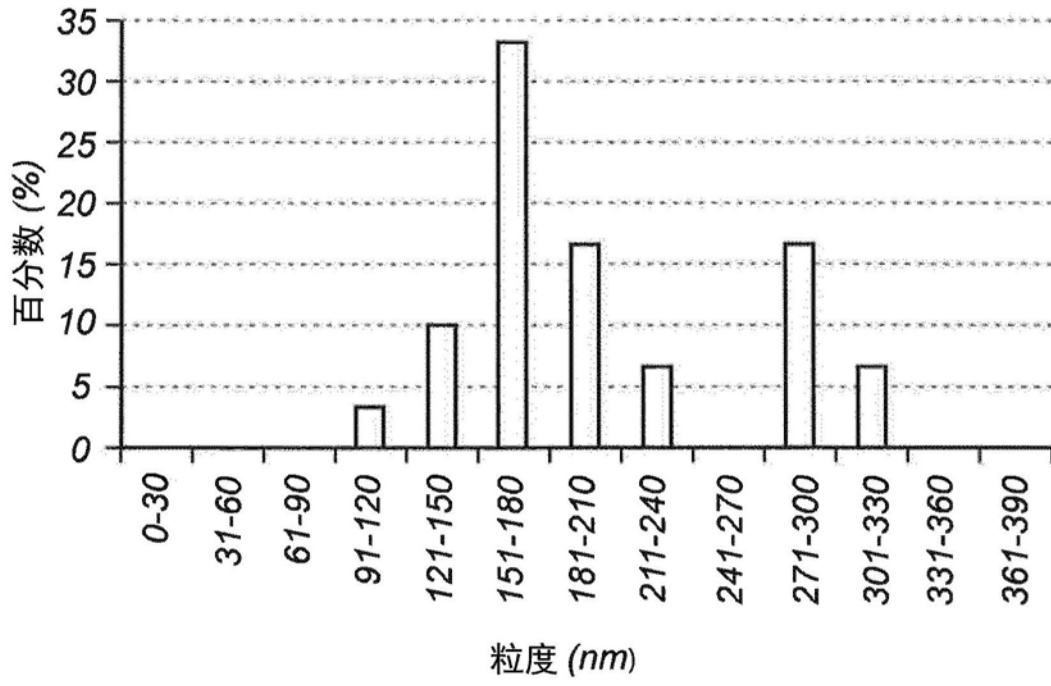


图3